Aus der Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie
(Leiter: Prof. Dr. J.O.Arndt)
des Zentrums für Anästhesiologie
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. M.Zindler

SAUERSTOFF VERSTÄRKT DIE ATEMDEPRESSORISCHE WIRKUNG VON FENTANYL AN WACHEN HUNDEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Dokters der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Herwig Bretschneider

1986

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie
(Leiter: Prof. Dr. J.O.Arndt)
des Zentrums für Anästhesiologie
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. M.Zindler

SAUERSTOFF VERSTÄRKT DIE ATEMDEPRESSORISCHE WIRKUNG VON FENTANYL AN WACHEN HUNDEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Dokters der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Herwig Bretschneider

1986

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan Prof. Dr. med. A. Hopf

Referent: Prof. Dr. med. J.O. Arndt

Korreferent: Priv. Doz. Dr. med. H. Worth

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides Statt, daß ich die vorliegende Doktorschrift ohne unerlaubte Hilfe angefertigt, das benutzte Schrifttum vollständig aufgeführt habe und daß diese Doktorschrift noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.
Die in der Arbeit angegebenen Experimente sind von mir selbst durchgeführt worden.

Düsseldorf, den 20. Februar 1985

Ludwig Breitschneider

Ich danke meinem akademischen Lehrer, Herrn Professor Dr.med.J.O.Arndt, für die Anregungen zu dieser Arbeit, die Überlassung des Themas sowie für seine freundliche Hilfe, Beratung, Förderung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Diese Arbeit wurde in dankenswerter Weise von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen des SFB 200 Düsseldorf unterstützt.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
Einleitung		1
Methode		2
Versuchsprotokoll		3
Datenanalyse		4
Ergebnisse		5 - 11
Disskussion		12 - 14
Schlußfolgerungen		15
Literaturverzeichnis		16 - 19
Tabellen:	Tabelle 1	8
	Tabellen 2 - 9 (Mittelwerte $\pm$ SEM)	21 - 24
	Tabellen 10 - 14 (Varianzanalysen)	25 - 29
Abbildungen:	Abbildung 1	6
	Abbildung 2	7
	Abbildung 3	9

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0090

EINLEITUNG

Überraschenderweise kann das Opiat "Fentanyl" an nicht narkotisierten Hunden unter Luftatmung keinen irreversiblen Atemstillstand auslösen, auch wenn die maximal wirksamen Plasmaspiegel von Fentanyl um ein Vielfaches überschritten werden (1), sondern führt nach Ausbildung ausgeprägter Hypoxien und Hypercarbien regelmäßig zu einer Cheyne-Stokes'schen Atmung.

Bei verminderter corticaler Aktivität, z.B. während des natürlichen Schlafes, ist Hypoxie an der Auslösung Cheyne-Stokes'scher Perioden beteiligt (3,5,7,11,20,29). Der sonst eher bei neurologisch oder cardial Vorgeschädigten zu beobachtende Atemtyp (4,10,16,22) tritt beim gesunden Menschen in aller Regel bei Höhenaufenthalten ab etwa 4300 m über N.N. entsprechend 455 Torr auf, wobei allem Anschein nach die Kombination von Hypoxie und Hypokapnie je nach Schlaftiefe die Periodizität auslöst (3,20,28).

Da Fentanyl wie andere Opiate hypnotisch wirkt (2,20,23) und in der anästhesiologischen Praxis häufig bei erhöhter inspiratorischer Sauerstoffkonzentration angewandt wird, stellt sich die Frage, ob und inwieweit die Wirkung von Fentanyl durch Sauerstoff beeinflußt wird. Es wird sich im Folgenden zeigen, daß die atemdepressorische Wirkung von Fentanyl unter Sauerstoffatmung verstärkt wird und daß dabei statt der periodischen Atmung lang anhaltende Apnoephasen mit entsprechend stärker ausgeprägten Zeichen einer alveolären Hypoventilation auftreten.

METHODE

Die Ergebnisse stammen von sechs Experimenten an sechs Hunden, von denen schon drei an der erwähnten früheren Fentanylstudie unter Luftatmung (1) teilgenommen hatten.

Zur direkten Blutdruckmessung und zur Entnahme von Blut waren bei allen Tieren die Karotisarterien in Narkose unter sterilen Kautelen in Hautschlingen (sog. Karotisschlinge) vorgelagert worden (32). Mit Personal wie auch mit den Laborbedingungen waren die abgerichteten Tiere so vertraut, daß sie ohne Zwang im Wachzustand zur Ermittlung der Kontrollwerte in rechter Seitenlage auf einem Untersuchungstisch bei 22° C Raumtemperatur verharrten.

Meßparameter

Fortlaufen wurden folgende Parameter gemessen:

a) der arterielle Blutdruck elektromanometrisch (Statham P 23 Db) über eine in die Karotisschlinge eingeführte Kanüle;

b) die Herzfrequenz über einen von der Blutdruckamplitude angesteuertes Kardiotachometer;

c) die Atemfrequenz mittels eines mit Quecksilber gefüllten, dehnbaren, um den Thorax befestigten Wegaufnehmers (35).

Die Gasspannungen (PaO_2 und $PaCO_2$) sowie der pH-Wert (pH_a) wurden intermittierend aus dem arteriellen Blut bestimmt.

VERSUCHSPROTOKOLL

Die Tiere befanden sich jeweils in Seitenlage auf einem gepolsterten Untersuchungstisch bei 22° C Raumtemperatur. Sie lagen mit dem Kopf-Hals-Gebiet unter einer geräumigen und durchsichtigen Pnastikhaube, unter der sie frei atmeten. Die Haube wurde zunächst mit Luft, später mit Sauerstoff (jeweils 20 l/min) durchströmt. Mit Beginn des Versuches wurden der Blutdruck, die Herz- und Atemfrequenz fortlaufend registriert und in bestimmten Abständen arterielle Blutproben zur Bestimmung der Gasspannungen und des pH-Wertes entnommen.

Sämtliche Versuche verliefen nach folgendem Schema:

1) Einhalten einer Kontrollperiode von etwa einer Stunde unter kontinuierlicher Registrierung der oben genannten Parameter bis zur völligen Beruhigung der Tiere: während dieser Zeit gewöhnten sich diese insoweit an die Versuchsbedingungen, daß sie in der Regel einschliefen.

2) Kontrollperiode unter Sauerstoffatmung von etwa 20 Minuten.

3) Injektion von Fentanyl in ansteigender Dosierung, und zwar wie in der früheren Studie (1) 2.5, 5, 20, 40 und 100 µg/kg Körpergewicht in Abständen von 5 Minuten, d.h. Injektion einer Gesamtdosis von 167.5 µg/kg innerhalb von 20 Minuten.

4) Kontrolle nach der Injektion von Fentanyl während der folgenden 40 Minuten nach Gabe der letzten Fentanylinjektion. Die arteriellen Blutproben zur Bestimmung von PaO_2, $PaCO_2$ und pH_a wurden jeweils in der letzten Minute vor Gabe der nächsten sowie 2, 5, 10 und 30 Minuten nach Gabe der letzten Fentanyldosis abgenommen.

DATENANALYSE

Die Resultate wurden als Mittelwerte ± SEM (Standard Error of Mean) ausgedrückt und einer dreifach hierarchischen Varianzanalyse (31) unterworfen, um den Einfluß des Zeitfaktors, der verschiedenen Tierindividuen als auch des Sauerstoffgehalts der Inspirationsluft auf die gemessenen Veränderungen nach Fentanylgabe zu testen. Als Signifikanzgrenze wurde $P < 0.05$ zugrunde gelegt. Die genauen Ergebnisse der Varianzanalyse sind im Anhang in Form von Tabellen beigefügt.

ERGEBNISSE

Fentanyl löst unter Atmung von Sauerstoff Apnoen, unter Luftatmung eine Cheyne-Stokes'sche Atemperiodik aus.

Nach Abb.1 sind diese Unterschiede bereits nach der dritten Fentanyldosis deutlich ausgeprägt. Höhere Fentanyldosierungen beeinflussen weder die Häufigkeit noch die Apnoezeiten zwischen den einzelnen Perioden unter Luftatmung, während unter Sauerstoff die Apnoezeiten mit zunehmenden Dosen immer länger werden. Die Dosisabhängigkeit dieser Apnoen, die sich wegen ihrer extremen Länge zwischen 2 - 3 Minuten in diesem Beispiel graphisch nicht darstellen ließ, geht aus Abb.2 hervor. Bei allen Tieren nehmen die Apnoen mit der Dosis deutlich zu und sind bei der höchsten Dosierung mit Werten zwischen 60-180 sec. am längsten. Entsprechend der damit verbunden alveolären Hypoventilation korreliert die Apnoezeit außerordentlich eng mit dem Anstieg des $PaCO_2$ (siehe Tabelle 1). Dabei ist bemerkenswert, daß die Steilheit der Regressionsgraden bei den Tieren mit relativ niedrigen CO_2-Spannungen vor der Injektion von Fentanyl (Tier C.,A. und J.) am höchsten sind, während die Graden bei den drei Tieren mit relativ hohen CO_2-Spannungen deutlich flacher verlaufen.

Im Endresultat wirkt Fentanyl also unter hyperoxischen Bedingungen deutlich stärker atemdepressiv als unter hypoxischen. Diese Unterschiede veranschaulicht Abb.3, in der zum Vergleich die Ergebnisse der erwähnten früheren Fentanylstudie unter Luftatmung (1) mit eingezeichnet sind.

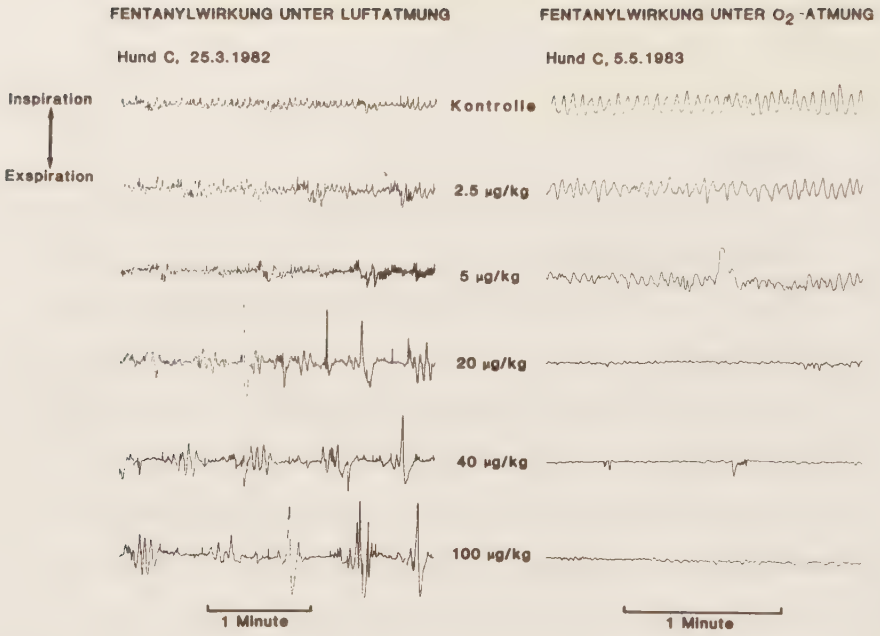

Abbildung 1

Originalregistrierungen der Spontanatmung von Hund C. unter Fentanyl bei Luftatmung (links im Bild) und Sauerstoffatmung (rechts im Bild). Fentanyl wurde in Abständen von fünf Minuten injiziert. Die Registrierausschnitte beziehen sich jeweils auf die Zeitabschnitte kurz vor Injektion der nächsten Dosis bzw. auf den Zeitabschnitt bis einschließlich der vierten Minute nach Gabe der letzten Dosis. Nach der 3.Injektion tritt unter Luftatmung CheyneStokes'sche Atmung auf, wobei die exspiratorischen Pausen zwischen den einzelnen Komplexen mit Dosiserhöhung nicht wesentlich zunehmen. Unter Sauerstoffatmung treten nach den letzten 3 Injektionen Apnoephasen von 2 - 3 Minuten auf. Bei den höherfrequenten Signalschwankungen handelt es sich um pulssynchrone Vibrationen des Thorax, bei den in Exspirationsrichtung zeigenden Schwankungen des Registrierabschnittes nach 40 µg/kg um Bewegungsartefakte. Die Apnoezeiten werden mit Dosiserhöhung der Tiere länger. Hund C., mit den niedrigsten $PaCO_2$ Werten, wies von allen die längsten Apnoezeiten auf. (siehe Abb.2)

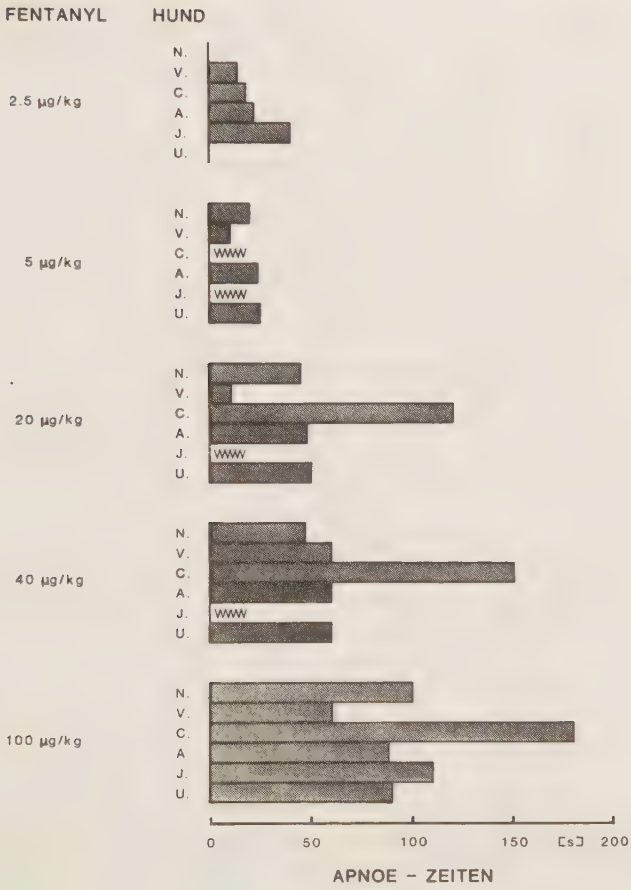

Abbildung 2

Maximale Apnoezeiten nach intravenöser Injektion von Fentanyl unter Sauerstoffatmung bei nicht narkotisierten, spontan atmenden Hunden. (VVVVVV = Hechelatmung).

Die Apnoezeiten nehmen mit steigender Fentanyldosis zu und sind bei Tier C., welches von allen die niedrigsten $PaCO_2$Werte hatte, am längsten.

UNIV. LEIDEN BIBL.

Unter Atmung von Sauerstoff ist der PaO_2 vor der Injektion von Fentanyl erwartungsgemäß deutlich erhöht und die Atemfrequenz geringfügig erniedrigt, während sich die anderen Parameter in beiden Studien kaum unterscheiden. Auch in qualitativer Hinsicht unterscheiden sich die Effekte von Fentanyl unter beiden Versuchsbedingungen zunächst nicht: mit ansteigender Fentanyldosis fallen die Atemfrequenz und parallel dazu der PaO_2 unter Anstieg des $PaCO_2$ und Abfall des pH_a stark ab. Am Kreislauf steht vor allem der starke Abfall der Herzfrequenz in beiden Versuchsserien im Vordergrund. Gegensinnig dazu steigt der Blutdruckes deutlich an, um später wieder in Höhe der Ausgangswerte zurückzukehren.

Hund	$PaCO_2$ (mm Hg)	S_x	b_x (s_x mm Hg^{-1})	r
N.	28	30	2.5	0.78
V.	30	30	1.5	0.87
C.	18	21	6.9	0.98
A.	26	26	4.2	0.97
J.	20	14	3.2	0.94
U.	35	32	2.1	0.98

Tabelle 1

CO_2-Partialdruck im arteriellen Blut ($PaCO_2$) wacher Hunde unter Sauerstoffatmung sowie Steilheiten (b_x), Korrelationskoeffizienten (r) und Schnittpunkte mit der x-Achse (S_x) der Regressionsgraden zwischen Apnoezeiten (y) und $PaCO_2$ (x) unter Wirkung von Fentanyl.

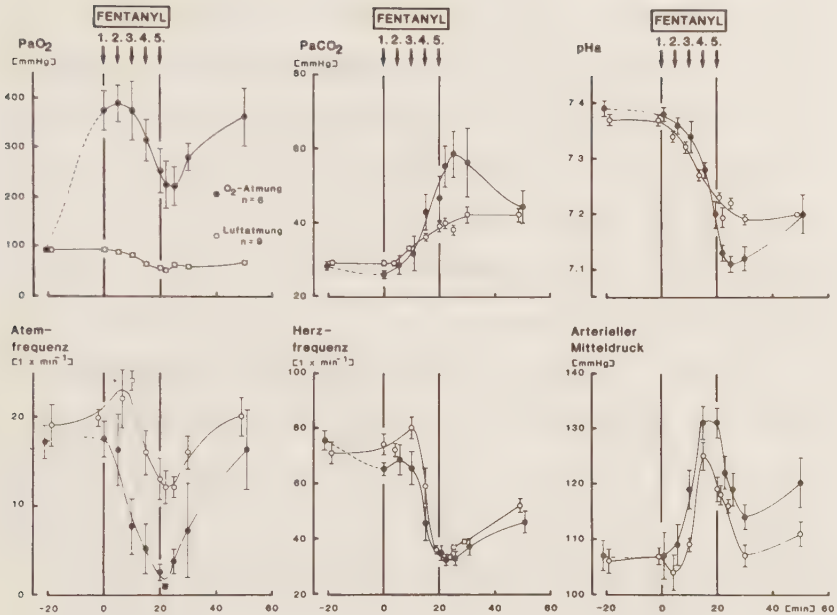

Abbildung 3

Wirkung von Fentanyl auf Atmung und Kreislauf in Abhängigkeit von der Oxygenierung des arteriellen Blutes am wachen, spontan atmenden Hund. (Mittelwerte $\pm$ SEM). Fentanyl wurde in beiden Gruppen in ansteigender Dosierung , d.h. 2.5, 5, 20, 40 und 100 µg/kg Körpergewicht in Abständen von 5 Minuten i.v. injiziert. Bei PaO_2>210 mm Hg sind die Änderungen der Atemfrequenz, des $PaCO_2$ und des pH_a nach Ergebnissen der Varianzanalyse signifikant stärker ausgeprägt als bei PaO_2<100 mm Hg. In Bezug auf die Herzfrequenz ist kein Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellbar, wohl aber in Bezug auf den Blutdruck, der bei Atmung von Sauerstoff zwar gering, aber signifikant höher liegt als bei Atmung von normaler Luft.

Allerdings bestehen in quantitativer Hinsicht, speziell im Hinblick auf die Atmungsparameter, deutliche Unterschiede. Unter Sauerstoffatmung bewirkt Fentanyl einen stärkeren Abfall der Atemfrequenz im Mittel um 17 Züge pro Minute gegenüber einem Abfall um nur 8 Zügen pro Minute unter Luftatmung. Der Abfall des PaO_2 von 374 $\pm$ 43 mm Hg auf minimal 220 $\pm$ 40 mm Hg ist unter Sauerstoffatmung ist ebenfalls deutlicher ausgeprägt als unter Luftatmung.

Von besonderem Interesse ist indessen das je nach Dosisbereich unterschiedliche Verhalten von $PaCO_2$ und pH_a. Bei niedrigen Fentanyldosen, und zwar bis zur dritten Injektion (27.5 µg/kg Gesamtdosis) sind die Auswirkungen auf die beiden Parameter in beiden Untersuchungsgruppen weitgehend identisch, während die bei höheren Fentanyldosierungen verursachten Veränderungen dieser Parameter bei Atmung von Sauerstoff deutlich stärker ausgeprägt sind. So liegen nach Injektion der letzten Fentanyldosis (167.5 µg/kg Gesamtdosis) der $PaCO_2$ mit im Mittel 59 $\pm$ 7 mm Hg um etwa 19 mm Hg deutlich höher und pH_a mit 7.11 $\pm$ 0.02 um 0.11 entsprechend deutlich niedriger als bei der gleichen Dosis unter Luftatmung ($PaCO_2$ = 40 $\pm$ 1.5 mm Hg; pH_a 7.22 $\pm$ 0.01). Diese Unterschiede klingen innerhalb von 30 Minuten nach der letzten Injektion ab, d.h. trotz deutlich erhöhten PaO_2 und trotz der noch vorhandenen Zeichen anhaltender Fentanylwirkung (alveoläre Hypoventilation, Bradypnoe und Bradycardie) unterscheiden sich $PaCO_2$ und pH_a zu diesem Zeitpunkt unter beiden experimentellen Bedingungen nicht mehr.

Nach der Varianzanalyse (31), deren Ergebnisse im Anhang tabellarisch (Tabellen 10-14) zusammengefaßt wurden, unterscheiden sich die Kurvenverläufe unter Atmung von Sauerstoff bzw. Luft für die Variablen Atemfrequenz, $PaCO_2$ sowie pH-Wert signifikant voneinander. Der Blutdruck nimmt in Abhängigkeit vom Sauerstoffgehalt der Inspirationsluft signifikant zu, es handelt sich jedoch lediglich um eine Parallelverschiebung des Kurvenverlaufs. Für die Herzfrequenz konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

DISSKUSSION

Fentanyl wirkt also an spontan atmenden, nicht narkotisierten Hunden in Gegenwart hoher O_2-Partialdrucke im Blut (PaO_2 > 210 mm Hg) deutlich stärker atemdepressorisch als bei niedrigen (PaO_2 < 100 mm Hg). Diese Unterschiede manifestieren sich durch niedrigere Atemfrequenzen und damit einhergehenden stärkeren Anstiegen des $PaCO_2$ bzw. stärkeren Abfällen des pH_a-Wertes, während die Kreislaufreaktionen mit den im Vordergrund stehenden stark ausgeprägten Bradycardien unter beiden Versuchsbedingungen weitgehend identisch sind.

Da Fentanyl in der hier vorliegenden Studie unter Sauerstoffatmung in gleicher Dosierung und nach gleichem Injektionsmodus angewandt wurde wie in der früheren unter Luftatmung (1), müssen die beschriebenen Unterschiede mit den verschiedenen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden.

Über die Feststellung dieses Sachverhaltes hinaus erlauben die eigenen Beobachtungen keine verbindliche Aussage über die Art der Wechselwirkung zwischen Fentanyl und Sauerstoff. Gleichwohl lenkt die augenfällige Verschiedenheit der Atemmuster mit lang anhaltenden Apnoen unter hyperoxämischen Bedingungen auf der einen und dem Auftreten von Cheyne-Stokes'scher Atmung unter hypoxämischen auf der anderen Seite die Aufmerksamkeit auf die O_2-abhängige Steuerung der Atmung. Hierbei spielt allem Anschein nach neben den blutchemischen Verhältnissen auch der Funktionszustand des Gehirns eine Rolle.(12,17) Die Cheyne-Stokes'sche

Atmung tritt bekanntlich bevorzugt während des Schlafes auf, insbesondere bei Patienten mit neurologischen oder kardiologischen Erkrankungen (4,10,22); bei gesunden Tiefländern kann sie gelegentlich sogar in deren normaler Umgebung (30), regelmäßig jedoch ab Höhen von 4300 m über N.N. entsprechend 455 Torr (3,20,28) beobachtet werden. Als besonders störanfällig ist die Regulation des Atemrythmus im NON-REM-Schlaf einzustufen: Bei simuliertem Höhenaufenthalt (Unterdruckkammer) läßt sich bei gesunden Tieflandbewohnern eine Cheyne-Stokes'sche Atmung regelmäßig während des Non-REM-Schlafes, nie jedoch während der REM-Phasen auslösen (3) und durch Zusatz von Sauerstoff als auch von Kohlendioxid zur Atemluft wieder unterbrechen (3,27), also weder die isolierte Hypoxie noch die isolierte Hypocapnie sind im Stande, die Periodik alleine auszulösen. Diese Beobachtungen sprechen für die These, daß im NON-REM-Schlaf die Koordination der rückgekoppelten Regelkreise, nämlich des CO_2-abhängigen zentralen und des primär O_2-abhängigen peripheren Atemantriebes, gestört ist. Demnach würde der Atemrythmus destabilisiert, wenn bei erhaltener Ansprechbarkeit der peripheren Chemoreceptoren auf Hypoxie die zentrale CO_2-Antwort gehemmt wird (5,6,8,14,17,24,26). Entsprechende Voraussetzungen werden durch Fentanyl geschaffen: es löst schlafähnlichens Verhalten mit Delta-Aktivität im EEG aus (9,13,18) und hemmt die CO_2-Atemantwort, weiterhin gibt es Hinweise, daß Opiate die sauerstoffabhängigen Chemoreflexe nicht beeinträchtigen, da die Reaktion auf hypoxische Reize unter Morphin (19) erhalten bleibt. Da Opiatreceptoren,

mit denen offensichtlich auch die Glomuskörperchen der Carotiden ausgestattet sind (15,25,33,34), die Wirkungsvermittler der Opiate generell sind, dürften die peripheren Chemoreflexe auch unter Fentanyl funktionstüchtig bleiben. Da der zentrale Atemrythmus durch Hypoxie wie auch Hyperoxie des Gehirns nicht verändert wird (29), und in den eigenen Versuchen sowohl unter hypo- als auch hyperoxischen Bedingungen Hypercarbien und Acidosen entstanden, wird die unterschiedliche Wirkung von Fentanyl auf den Atemrythmus wohl in erster Linie durch den peripheren Sauerstoffantrieb bestimmt: Erhaltung des hypoxischen Atemantriebes (Luftatmung) bewirkt die Ausbildung einer Cheyne-Stokes'sche Atmung, die unter hyperoxämischen Bedingungen (Atmung von Sauerstoff) resultierenden Apnoephasen sind durch den Verlust dieses hypoxischen Atemantriebes zu erklären. Das Auftreten der Cheyne-Stokes'schen Atmung unter Fentanyl in Verbindung mit einer Hyperkapnie anstelle der üblicherweise zu beobachtenden Hypokapnie zeigt, daß zur Entwicklung dieses Atemtypes der Oxygenierungszustand des Blutes offensichtlich die wesentlichere Rolle spielt.

SCHLUSSFOLGERUNG

Ungeachtet der Spekulation über die Art der Wechselwirkung zwischen Fentanyl und Sauerstoff wird nach dem Ergebnis dieser Studie die atemdepressorische Wirkung von Fentanyl unter einer bisher nicht beschriebenen Störung des Atemrythmus in starkem Maße auch von den Oxygenierungsverhältnissen des Blutes geprägt. Die unter hyperoxischen Bedingungen auftretenden lang anhaltende Apnoen führen zu einer weitaus stärkeren alveolären Hypoventilation als die Cheyne-Stokes'sche Atmung unter hypoxischen Bedingungen. Demzufolge wird zumindestens beim Hund die atemdepressorische Wirkung von Opiaten wie Fentanyl überbewertet, sofern die Versuche in Hyperoxie durchgeführt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Arndt,J.O.; Mikat,M.; Parasher,C.: Fentanyl's Analgesic, Respiratory, and Cardiovascular Actions in Relation to Dose and Plasma Concentration in Unanesthetized Dogs.
Anesthesiology 61: 355-361; 1984

2. Bellville,J.W.; Fleischli,G.: The Interactions of Morphine and Nalorphine on Respiration.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 9: 152-161; 1968

3. Berssenbrugge,A.; Dempsey,J.; Iber,C.; Skatrud,J.; Wilson,P.: Mechanism of Hypoxia-Induced Periodic Breathing during Sleep in Humans.
J. Physiol. (London) 343: 507-524; 1983

4. Brown,H.W.; Plum,F.: The Neurologic Basis of Cheyne-Stokes Respiration.
Amer. J. of Medicine 30: 849-860; 1961

5. Cherniack,N.S.; Longobardo,G.S.; Levine,O.R.; Mellins,R.; Fishman,A.P.: Periodic Breathing in Dogs.
J. Appl. Physiol. 21: 1847-1864; 1966

6. Cherniack,N.S.; Longobardo,G.S.: Cheyne-Stokes Breathing; An Instability in Physiological Control.
New Engl. J.Med. 288: 952-957; 1973

7. Cherniack,N.S.; von Euler,C.; Homma,I.; Kao,F.F.: Experimentally Induced Cheyne-Stokes Breathing.
Respiration Physiology 37: 185-200; 1979

8. Cherniack,N.S.: Respiratory Dysrythmias During Sleep
New Engl. J.Med. 305: 325-330, 1981

9. De Castro,J.; Mundeleer,P.: Symposium über Neuroleptanalgesie S.31
Wien September 1962

10. De Olazabal,J.R.; Miller,M.J.; Cook,W.R.; Mithoefer,J.C.: Disordered Breathing and Hypoxia during Sleep in Coronary Artery Disease. Chest 82: 548-552; 1982

11. Douglas,C.G.; Haldane,J.S.: The Causes of Periodic or Cheyne-Stokes Breathing.
J. Physiol. (London) 38: 401-419; 1909

12. Fink,B.R.: Influence of Cerebral Activity in Wakefulness on Regulation of Breathing.
J. Appl. Physiol. 16: 15-20; 1961

13. Freye,E.; Arndt,J.O.: Perfusion of the Fourth Cerebral Ventricle with Fentanyl Induces Naloxone-Reversible Bradycardia, Hypotension, and EEG Synchronisation in Conscious Dogs.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.307: 123-128; 1979

14. Guyton,A.C.; Crowell,J.W.; Moore,J.W.: Basic Oscillation Mechanism of Cheyne-Stokes Breathing.
Am.J.Physiol. 187: 395-398; 1956

15. Hansen,J.T.; Brokaw,J.; Christie,D.; Karasek,M.: Localisation of Enkephalin-like Immunoreactivity in the Cat Carotid and Aortic Body Chemoreceptors.
The Anatomical Record 203: 405-410; 1982

16. Karp,H.R.; Sieker,H.O.; Heyman,A.: Cerebral Circulation and Function in Cheyne-Stokes Respiration
Am. J. Med. 30: 861-870; 1961

17. Khoo,M.C.K.; Kronauer,R.E.; Strohl,K.P.; Slutsky,A.S.: Factors Inducing Periodic Breathing in Humans: A General Model.
J. Appl. Physiol. 53: 644-659; 1982

18. Kubicki,S.; Stölzel,L.;Otten,I.; Haas,J.: Excitatorische und inhibitorische Phänomene am Zentralnervensystem verursacht durch Fentanyl. In: Neue Klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie (F.W.Henschel ed.), pp 21 - 30;
Schattauer-Verlag Stuttgart 1970

19. Lahiri,S.; Fishman,A.P.: Morphine Induced Modification of the Relationship Between Carotid Chemoreceptor Activity and Ventilation in Anesthetized Cats.(Abstract) Federation Proc. 36: 425; 1977

20. Lahiri,S.; Maret,K.; Sherpa,M.G.: Dependence of High Altitude Sleep Apnea on Ventilatory Sensitivity to Hypoxia. Respiration Physiology 52: 281-301; 1983

21. Lambertsen,C.J.: Drugs and Respiration. Ann. Review of Pharmacology 6: 327-378; 1966

22. Lange,R.L.; Hecht,H.H.: The Mechanism of Cheyne-Stokes Respiration J. Clin. Invest. 41: 42-52; 1962

23. Loeschcke,H.H.; Sweel,A.; Kough,R.H.; Lambertsen,C.J.: The Effect of Morphine and of Meperidine (Dolantin, Demerol) upon the Respiratory Response of Normal Men to Low Concentratons of Inspired Carbon Dioxide. J. Pharmac. Exp. Therap. 108: 376-383; 1953

24. Longobardo,G.S.; Cherniack,N.S.; Fishman,A.P.: Cheyne-Stokes Breathing Produced by a Model of the Human Respiratory System J. Appl. Physiol. 21: 1839-1846; 1966

25. Lundberg,J.M.; Hökfelt,T.; Fahrenkrug,J.; Nilsson,G.; Terenius,L.: Peptids in the Cat Carotid Body (Glomus Caroticum): VIP-, Enkephalin, and Substance P-like Immunoreactivity. Acta Physiol. Scand. 107: 279-281; 1979

26. Milhorn,H.T.; Guyton,A.C.: An Analog Computer Analysis of Cheyne-Stokes Breathing. J. Appl. Physiol. 20: 328-333; 1965

27. Pembrey,M.S.; Allen,R.W.: Observations upon Cheyne-Stokes' respiration. Proceedings of the Physiological Society Jan.21, 1905; J.Physiol.(London) 32:xviii-xx; 1905

28. Sutton,J.R.; Gray,G.W.; McFadden,M.D.; Houston,C.S.; Powles,A.C.P.:
Sleep Hypoxemia at Altitude; in:"High Altitude Physiology"
(W.Brendel and R.A.Zink ed). pp. 1-8
Springer Verlag New York·Heidelberg·Berlin 1982

29. Van Beek,J.H.G.M.; Berkenbosch,A.; De Goede,J.; Olievier,C.N.:
Effects of Brain Stem Hypoxaemia on the Regulation of Breathing.
Respiration Physiology 57: 171-188; 1984

30. Webb,P.: Periodic Breathing During Sleep.
J. Appl. Physiol. 37: 899-903; 1974

31. Winer: Statistic Principles in Experimental Design.
Mc Graw-Hill Series of Psychology
McGraw-Hill Kogagusha, New York, Sidney,...1971

32. Wezler,K.; Thauer,R.: Unblutige Druckregistrierung am Tier mittels der Carotisschlinge. Z.ges.exp.Med.108: 377-397; 1941

33. Wharton,J.; Polak,J.M.; Pearse,A.G.E.; McGregor,G.P.; Bryant,M.G.; Bloom.S.R.; Emson,P.C.; Bisgard,G.E.; Will,J.A.:
Enkephalin-,VIP- and Substance P-like Immunoreactivity in the Carotid Body.
Nature 284: 269-271; 1980

34. Wharton,J.; Polak,J.M.; Will,J.A.; Bisgard,G.E.; Bryant,M.G.; McGregor,G.P.; Emson,P.C.; Bloom,S.R.:
Enkephalin-, vasoactive intestinal polypeptide- and substance P-like immunoreactivity in the cat carotid body.
J. Endocr. 85: P40-P41; 1980

35. Whitney,R.J.: Measurement of Volume Changes in Human Limbs.
J. Physiol. (London) 121: 1-27; 1953

A N H A N G

TABELLEN 2 - 14

t (min)	Luftatmung (n=9)	Sauerstoffatmung (n=6)
- 20	19 ± 1.5	17 ± 1.8
0	22 ± 1.0	17 ± 2.1
5	22 ± 1.4	16 ± 4.1
10	24 ± 1.3	8 ± 3.1
15	16 ± 0.7	5 ± 2.8
20	13 ± 0.9	3 ± 0.9
22	12 ± 0.5	1 ± 0.3
25	12 ± 0.6	4 ± 1.4
30	16 ± 0.8	7 ± 5.3
50	20 ± 1.4	16 ± 4.6

Tabelle 2: Mittelwerte der Atemfrequenzen in Atemzügen pro Minute mit ihren Standartabweichungen (± SE) im direkten Vergleich der beiden Untersuchungsserien.

t (min)	Luftatmung (n=9)	Sauerstoffatmung (n=6)
- 20	71 ± 3.8	75 ± 3.7
0	74 ± 4.2	65 ± 2.4
5	72 ± 2.7	69 ± 5.7
10	80 ± 3.8	66 ± 6.2
15	59 ± 6.3	46 ± 5.9
20	36 ± 1.3	35 ± 2.7
22	33 ± 1.1	32 ± 2.2
25	37 ± 1.1	33 ± 2.7
30	39 ± 1.2	37 ± 3.1
50	52 ± 2.7	46 ± 4.1

Tabelle 3: Mittelwerte der Herzfrequenzen in Schlägen pro Minute mit ihren Standartabweichungen (± SE) im direkten Vergleich der beiden Untersuchungsserien.

t (min)	Luftatmung (n=9)	Sauerstoffatmung (n=9)
- 20	126 ± 1.8	130 ± 2.8
0	126 ± 1.8	132 ± 5.5
5	127 ± 3.9	138 ± 5.3
10	136 ± 1.3	147 ± 3.7
15	153 ± 2.4	161 ± 4.4
20	147 ± 2.5	160 ± 3.2
22	145 ± 1.7	149 ± 3.6
25	143 ± 1.5	148 ± 2.9
30	133 ± 2.0	142 ± 3.1
50	132 ± 1.9	147 ± 5.3

Tabelle 4: Mittelwerte des systolischen arteriellen Blutdruckes in mm Hg und deren Standardabweichungen (± SE) im direkten Vergleich der beiden Untersuchungsserien.

t (min)	Luftatmung (n=9)	Sauerstoffatmung (n=6)
- 20	87 ± 3.2	84 ± 2.9
0	88 ± 1.7	82 ± 3.3
5	81 ± 2.8	80 ± 2.8
10	83 ± 1.7	90 ± 3.5
15	98 ± 2.7	102 ± 2.6
20	92 ± 2.3	102 ± 3.1
22	91 ± 2.1	94 ± 3.0
25	89 ± 1.6	90 ± 3.2
30	80 ± 2.0	85 ± 2.6
50	91 ± 3.3	93 ± 3.7

Tabelle 5: Mittelwerte des diastolischen arteriellen Blutdruckes in mm Hg und deren Standardabweichungen (± SE) im direkten Vergleich der beiden Untersuchungsserien.

t (min)	Luftatmung (n=9)	Sauerstoffatmung (n=6)
- 20	106 ± 2.3	107 ± 2.7
0	107 ± 1.4	107 ± 4.3
5	104 ± 3.3	109 ± 3.7
10	109 ± 1.2	119 ± 3.5
15	125 ± 2.5	131 ± 3.0
20	119 ± 2.3	131 ± 2.8
22	118 ± 1.8	122 ± 3.1
25	116 ± 1.3	119 ± 3.1
30	107 ± 2.0	114 ± 2.3
50	111 ± 2.1	120 ± 4.4

Tabelle 6: Mittelwerte des arteriellen Mitteldruckes in mm Hg und deren Standardabweichungen (± SE) im direkten Vergleich der beiden Untersuchungsserien.

t (min)	Luftatmung (n=9)	Sauerstoffatmung (n=6)
- 20	7.37 ± 0.005	7.39 ± 0.014
0	7.37 ± 0.005	7.37 ± 0.012
5	7.33 ± 0.011	7.36 ± 0.015
10	7.30 ± 0.017	7.33 ± 0.029
15	7.26 ± 0.013	7.23 ± 0.018
20	7.23 ± 0.012	7.19 ± 0.027
22	7.20 ± 0.013	7.13 ± 0.017
25	7.22 ± 0.008	7.11 ± 0.017
30	7.21 ± 0.013	7.12 ± 0.023
50	7.22 ± 0.020	7.19 ± 0.035

Tabelle 7: Mittelwerte der arteriellen H^+-Ionen-Konzentration und deren Standardabweichungen (± SE), ausgedrückt in Form des negativen Logatithmus zur Basis 10, pH_a, im direkten Vergleich der beiden Untersuchungsserien.

t (min)	Luftatmung (n=9)	Sauerstoffatmung (n=6)
- 20	29 ± 0.68	28 ± 1.03
0	29 ± 0.68	26 ± 0.94
5	29 ± 0.45	29 ± 2.81
10	33 ± 0.70	32 ± 4.76
15	36 ± 1.21	43 ± 4.70
20	39 ± 0.95	47 ± 6.17
22	40 ± 1.50	55 ± 5.56
25	38 ± 1.33	59 ± 6.53
30	42 ± 2.21	56 ± 9.18
50	42 ± 1.73	44 ± 4.41

Tabelle 8: Mittelwerte der arteriellen CO_2-Spannung ($PaCO_2$) in mm Hg und deren Standardabweichungen (± SE) im direkten Vergleich der beiden Untersuchungsserien.

t (min)	Luftatmung (n=9)	Sauerstoffatmung (n=6)
- 20	93 ± 1.88	92 ± 2.8
0	93 ± 1.88	374 ± 39.2
5	88 ± 1.58	387 ± 36.9
10	81 ± 1.55	373 ± 57.7
15	65 ± 3.48	314 ± 43.3
20	56 ± 2.42	253 ± 44.4
22	51 ± 2.03	226 ± 47.8
25	62 ± 3.22	222 ± 40.1
30	58 ± 4.66	281 ± 27.8
50	67 ± 3.72	364 ± 59.3

Tabelle 9: Mittelwerte des arteriellen Sauerstoffspannung (PaO_2) in mm Hg und deren Standardabweichungen (± SE) im direkten Vergleich der beiden Untersuchungsserien.

VARIANZANALYSETABELLEN

(Analysis of Variance for 1st Dependent Variable - X(3) X(4) X(5) X(6) X(7) X(8) X(9) X(10) X(11) X(12)

TABELLE 10

ATEMFREQUENZ

Source	F	P<	Source	F	P<
Gas	29.49	0.0001 *			
Z(1)	13.38	0.0029 *	Z(6)	0.39	0.5415
Z(1)G	0.34	0.5702	Z(6)G	0.59	0.4559
Z(2)	65.48	0.0000 *	Z(7)	0.04	0.8430
Z(2)G	17.91	0.0010 *	Z(7)G	2.40	0.1452
Z(3)	84.85	0.0000 *	Z(8)	0.09	0.7736
Z(3)G	0.87	0.3686	Z(8)G	3.03	0.1056
Z(4)	20.07	0.0006 *	Z(9)	5.41	0.0369 *
Z(4)G	16.96	0.0012 *	Z(9)G	0.10	0.7610
Z(5)	13.82	0.0026 *	Zeit	23.46	0.0000 *
Z(5)G	2.66	0.1267	ZG	4.00	0.0002 *

ZG = Zeitgruppenwechselwirkung.

Für alle angegebenen Z sind die Freiheitsgrade (DF) = 1 mit Ausnahme von "Zeit" und "ZG" mit DF = 9

* = P<0,05

VARIANZANALYSETABELLEN

(Analysis of Variance for 1st Dependent Variable - X(3) X(4) X(5) X(6) X(7) X(8) X(9) X(10) X(11) X(12)

TABELLE 11

HERZFREQUENZ

Source	F	P<		Source	F	P<	
Gas	0.47	0.5030					
Z(1)	175.25	0.0000	*	Z(6)	0.27	0.6138	
Z(1)G	0.39	0.5409		Z(6)G	0.39	0.5438	
Z(2)	115.40	0.0000	*	Z(7)	15.73	0.0016	*
Z(2)G	8.52	0.0120	*	Z(7)G	3.39	0.0883	
Z(3)	130.31	0.0000	*	Z(8)	2.26	0.1566	
Z(3)G	1.51	0.2416		Z(8)G	0.04	0.8362	
Z(4)	0.27	0.6149		Z(9)	2.73	0.1222	
Z(4)G	0.12	0.7348		Z(9)G	0.07	0.7970	
Z(5)	65.44	0.0000	*	ZEIT	70.25	0.0000	*
Z(5)G	0.43	0.5238		ZG	1.09	0.3780	

ZG = Zeitgruppenwechselwirkung.

Für alle angegebenen Z sind die Freiheitsgrade (DF) = 1 mit Ausnahme von "Zeit" und "ZG" mit DF = 9

* = P<0.05

VARIANZANALYSETABELLEN

(Analysis of Variance for 1st Dependent Variable - X(3) X(4) X(5) X(6) X(7) X(8) X(9) X(10) X(11) X(12)

TABELLE 12

ARTERIELLER MITTELDRUCK

Source	F	P<		Source	F	P<	
Gas	282.43	0.0000	*				
Z(1)	0.30	0.5911		Z(6)	0.49	0.4943	
Z(1)G	0.00	0.9774		Z(6)G	0.11	0.7495	
Z(2)	46.99	0.0000	*	Z(7)	0.56	0.4671	
Z(2)G	4.60	0.0515		Z(7)G	0.01	0.9366	
Z(3)	1.45	0.2499		Z(8)	18.40	0.0009	*
Z(3)G	0.04	0.8423		Z(8)G	1.95	0.1859	
Z(4)	5.49	0.0356	*	Z(9)	0.62	0.4443	
Z(4)G	0.16	0.6981		Z(9)G	0.03	0.8546	
Z(5)	0.28	0.6033		ZEIT	4.79	0.0000	*
Z(5)G	0.03	0.8719		ZG	0.45	0.9068	

ZG = Zeitgruppenwechselwirkung.

Für alle angegebenen Z sind die Freiheitsgrade (DF) = 1 mit Ausnahme von "Zeit" und "ZG" mit DF = 9

* = P<0.05

VARIANZANALYSETABELLEN

(Analysis of Variance for 1st Dependent Variable - X(3) X(4) X(5) X(6) X(7) X(8) X(9) X(10) X(11)

TABELLE 13: PCO_2

Source	F	P<		Source	F	P<	
Gas	1.32	0.2705					
Z(1)	94.29	0.0000	*	Z(6)	0.45	0.5142	
Z(1)G	7.25	0.0185	*	Z(6)G	0.50	0.4928	
Z(2)	34.42	0.0001	*	Z(7)	0.69	0.4200	
Z(2)G	8.73	0.0112	*	Z(7)G	8.89	0.0106	*
Z(3)	7.21	0.0187	*	Z(8)	9.27	0.0094	*
Z(3)G	5.33	0.0380	*	Z(8)G	1.90	0.1910	
Z(4)	3.17	0.0986					
Z(4)G	0.34	0.5724					
Z(5)	1.87	0.1950		ZEIT	28.54	0.0000	*
Z(5)G	2.82	0.1170		ZG	5.54	0.0000	*

ZG = Zeitgruppenwechselwirkung.

Für alle angegebenen Z sind die Freiheitsgrade (DF) = 1 mit Ausnahme von "Zeit" und "ZG" mit DF = 8

* = P<0.05

VARIANZANALYSETABELLEN

(Analysis of Variance for 1st Dependent Variable - X(3) X(4) X(5) X(6) X(7) X(8) X(9) X(10) X(11) X(12)

TABELLE 14

pH - WERT DES ARTERIELLEN BLUTES

Source	F	P<		Source	F	P<	
Gas	2.65	0.1276					
Z(1)	223.75	0.0000	*	Z(6)	3.76	0.0744	
Z(1)G	10.10	0.0073	*	Z(6)G	0.96	0.3448	
Z(2)	16.62	0.0013	*	Z(7)	1.56	0.2336	
Z(2)G	1.07	0.3199		Z(7)G	1.37	0.2626	
Z(3)	368.04	0.0000	*	Z(8)	0.57	0.4649	
Z(3)G	46.80	0.0000	*	Z(8)G	7.37	0.0177	*
Z(4)	1.37	0.2630		Z(9)	7.67	0.0159	*
Z(4)G	3.06	0.1038		Z(9)G	0.52	0.4840	
Z(5)	6.76	0.0220	*	ZEIT	80.76	0.0000	*
Z(5)G	2.98	0.1079		ZG	6.67	0.0000	*

ZG = Zeitgruppenwechselwirkung.

Für alle angegebenen Z sind die Freiheitsgrade (DF) = 1 mit Ausnahme von "Zeit" und "ZG" mit DF = 9

* = P<0.05

LEBENSLAUF

Am 29. Dezember 1951 wurde ich in Düsseldorf als Sohn der Eheleute Erich und Eike Bretschneider geboren. 1958-1963 besuchte ich die Evangelische Volksschule Trills/Bruchhausen in Hochdahl bei Düsseldorf, wohin meine Eltern 1955 übersiedelt waren. 1963 bis 1968 besuchte ich die Städtische Knabenrealschule in Hilden (Wilhelm-Fabry-Realschule) und nach Bestehen der "Mittleren Reife" den Aufbauzug für Realschulabsolventen am Konrad-Heresbach-Gymnasium in Mettmann bis zur Reifeprüfung 1971.

Zum Wintersemester 1971/72 begann ich das Studium der Biologie an der Universität zu Köln. Im darauffolgenden Sommersemester bekam ich eine Zulassung zum Studium der Medizin an eben derselben Universität und bestand mein Staatsexamen dort im April 1978 nach Ableisten des "Praktischen Jahres" mit Wahlfach "Klinische Radiologe" an den Medizinischen Einrichtungen der Universität zu Köln.

Nach einer einjährigen Assistenzarztzeit an der Neurochirurgischen Universitätsklinik Köln (Leiter:Prof.Dr. R.A. Frowein), in der ich hauptsächlich in der Stereotaktischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr.K. Nittner) eingesetzt war, beschloß ich, Anästhesist zu werden und begann meine Ausbildung am 1.6.1979 an der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin des Krankenhauses Bergheim/Erft (Leiterin: Frau Dr.E. Doepke), wechselte zum 1.4.1980 zum St. Elisabeth-Krankenhaus Köln-Hohenlind (komm.Leiter: Dr.I. Mitrenga) und zum 1.4.1981 an das Institut für Anästesiologie und Intensivmedizin der Universität Düsseldorf (Leiter: Prof. Dr. M.Zindler), wo ich bis zum 16.3.1985 tätig war und es seit dem 1.8.1985 wieder bin. Dort durchlief ich alle Stationen der Ausbildung einschließlich der Chirurgischen Intensivstation und legte am 15.12.1983 vor der Ärztekammer Nordrhein die Prüfung zum Arzt für Anästhesie ab. Die angesprochene Zwischenzeit arbeitete ich an den Anästhesieabteilungen der vertraglich gebundenen Krankenhäuser Stadtlohn und Vreden als Oberarzt.

Seit dem 6.1.1975 bin ich getraut und habe mit meiner Frau Silvia, geb. Jurnatan, zwei Kinder im Alter von acht bzw. drei Jahren.

Hilden, den 6.4.1985

Horst Bretschneider

ZUSAMMENFASSUNG

Fentanyl löst an wachen Hunden Cheyne-Stokes'sche Atmung in Begleitung stark ausgeprägter Hypoxämien aus (1). Da Hypoxämien das Auftreten von Cheyne-Stokes'scher Atmung begünstigen (3) und Fentanyl häufig in Gegenwart erhöhter Sauerstoffkonzentrationen angewandt wird, wurde die Wirkung von Fentanyl auf den Atemrythmus unter hyperoxämischen Bedingungen in sechs Experimenten an sechs abgerichteten Hunden untersucht. Die Tiere, die mit ihrem Kopf-Hals-Gebiet unter einer durchsichtigen, mit 20 l/min Sauerstoff durchströmten Plastikhaube lagen, atmeten während des gesamten Versuches Sauerstoff. Nach einer Kontrollperiode von 20 min erhielt jedes Tier wie in einer früheren Studie unter Luftatmung (1) Fentanyl in kumulativer Dosierung, d.h. 2.5, 5, 20, 40 und 100 µg/kg in Abständen von 5 min als Bolus intravenös, d.h. insgesamt 167.5 µg/kg innerhalb von 20 min injiziert. Gemessen wurden die Atemfrequenz, die Gasspannungen und der pH des arteriellen Blutes sowie Herzfrequenz und Blutdruck.

Es zeigte sich, daß Fentanyl unter hyperoxischen Bedingungen bei allen Tieren Apnoen auslöste, die bei der höchsten Dosis zwischen 60 und 180 sec anhielten (Abb.2), eine Cheyne-Stokes'sche Atmung jedoch nie beobachtet werden konnte.

Nach Abb.3, die die Mittelwerte (±SEM) der Fentanyl-Effekte unter Sauerstoff- bzw. unter Luftatmung aus der früheren Studie (1) gegenüberstellt, sind die Zeichen der alveolären Hypoventilation unter Sauerstoffatmung deutlich stärker ausgeprägt als unter Luftatmung. So sind die Änderungen der Atemfrequenz (-17 Züge/min), des $PaCO_2$ (+32.4 mm Hg) und des pH (-0.270) wesentlich größer als unter Luftatmung (-8 Züge/min; +14.2 mm Hg; -0.18). Die Herzfrequenzen unterscheiden sich unter beiden Versuchsbedingungen nicht, der Blutdruck zeigt unter Sauerstoffatmung eine geringfügige Erhöhung.

Wesentliches Ergebnis der durchgeführten Versuche ist die Erkenntnis, daß die atemdepressorische Wirkung von Fentanyl in starkem Maße auch von den Oxygenierungsverhältnissen des Blutes geprägt ist. Unter hyperoxämischen Bedingungen löst Fentanyl lang anhaltende Apnoen, unter hypoxämischen hingegen Cheyne-Stokes'sche Atmung aus. Die Apnoen werden von deutlich stärker ausgeprägten Zeichen der alveolären Hypoventilation begleitet als die Cheyne-Stokes'sche Atmung.